

Diphosphonate derivatives, pharmaceutical compositions and methods of use**Publication number:** DE3623397**Publication date:** 1988-01-14**Inventor:** GALL RUDI DR PHIL (DE); BOSIES ELMAR DR RER NAT (DE)**Applicant:** BOEHRINGER MANNHEIM GMBH (DE)**Classification:****- international:** C07F9/38; C07F9/40; C07F9/00; (IPC1-7): C07F9/38; A61K31/66; C07F9/40**- european:** C07F9/38A6U; C07F9/40A6U**Application number:** DE19863623397 19860711**Priority number(s):** DE19863623397 19860711**Also published as:**

EP0252505 (A1)



EP0252504 (A1)



WO8800590 (A1)



US4942157 (A1)



US4927814 (A1)

[more >>](#)[Report a data error here](#)

Abstract not available for DE3623397

Abstract of corresponding document: **US4927814**

The present invention provides diphosphonates of the general formula: (I) wherein R₁ is a straight-chain or branched, saturated or unsaturated aliphatic hydrocarbon radical of 1-9 carbon atoms which is optionally substituted by phenyl or cyclohexyl, R₂ is cyclohexyl or cyclohexylmethyl, benzyl or a straight-chained or branched, saturated or unsaturated aliphatic hydrocarbon of 4 to 18 carbon atoms which is optionally substituted by phenyl or oxygen wherein the oxygen can be esterified or etherified, R₃ is hydrogen or a straight-chain or branched alkyl of 1-4 carbon atoms, X is a straight-chain or branched alkylene chain of 1-6 carbon atoms and Y is hydrogen, hydroxyl or an amino group optionally substituted by alkyl radicals of 1-6 carbon atoms; as well as the pharmacologically acceptable salts thereof. The present invention also provides processes for the preparation of these diphosphonic acid derivatives and pharmaceutical compositions containing them for the prophylaxis treatment of diseases or disturbances of calcium metabolism such as osteoporosis, Pagets disease, Bechterew's disease, bone metastases, urolithiasis, heterotrophic ossifications, rheumatoid arthritis, osteoarthritis and degenerative arthrosis.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide**BEST AVAILABLE COPY**

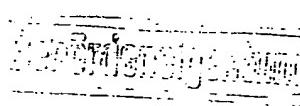
⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 3623397 A1

⑯ Int. Cl. 4:
C 07 F 9/38
C 07 F 9/40
A 61 K 31/66



⑯ Anmelder:

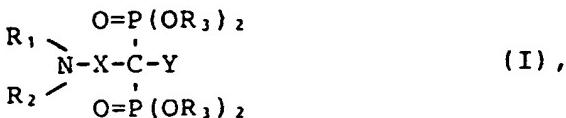
Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim, DE

⑯ Erfinder:

Gall, Rudi, Dr.phil., 6945 Hirschberg, DE; Bosies,
Elmar, Dr.rer.nat., 6940 Weinheim, DE

⑯ Neue Diphosphonsäurederivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

Die Erfindung betrifft Diphosphorsäurederivate der allgemeinen Formel I



in der

R_1 einen geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. durch Phenyl oder Cyclohexyl substituierten Alkyrest mit 1-9 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R_2 den Cyclohexyl- oder Cyclohexylmethylrest, den Benzylrest oder einen geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. durch Phenyl oder Sauerstoff, der verestert oder verethert sein kann, substituierten Alkyrest mit 3-18 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R_3 Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkyrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen

X eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit 1-6 Kohlenstoffatomen

und
Y Wasserstoff, Hydroxy oder ggf. durch Alkylgruppen mit 1-6 Kohlenstoffatomen substituiertes Amino bedeuten,
sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten zur Behandlung von Calciumstoffwechselstörungen.

DE 3623397 A1

DE 3623397 A1

Patentansprüche

1. Diphosphate der allgemeinen Formel I



in der

R_1 einen geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. durch Phenyl oder Cyclohexyl substituierten Alkylrest mit 1–9 Kohlenstoffatomen bedeutet.

R_2 den Cyclohexyl- oder Cyclohexylmethylrest, den Benzylrest oder einen geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. durch Phenyl oder Sauerstoff, der verestert oder verethert sein kann, substituierten Alkyrest mit 3–18 Kohlenstoffatomen bedeutet.

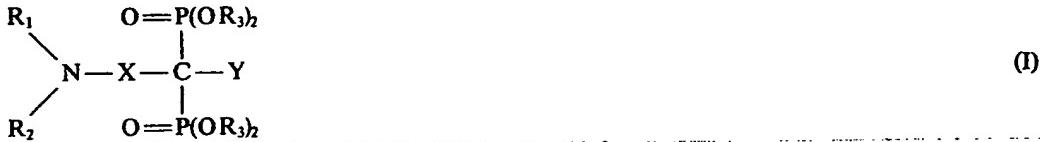
R₃-Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1–4 Kohlenstoffatomen

X eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit 1–6 Kohlenstoffatomen und

Y Wasserstoff, Hydroxy oder ggf. durch Alkylgruppen mit 1–6 Kohlenstoffatomen substituiertes Amino bedeuten.

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

2. Verfahren zur Herstellung von Diphosphaten der allgemeinen Formel I



in der

R₁ einen geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. durch Phenyl oder Cyclohexyl substituierten Alkylrest mit 1–9 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R₂ den Cyclohexyl- oder Cyclohexylimethylrest, den Benzylrest oder einen geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. durch Phenyl oder Sauerstoff, der verestert oder verethert sein kann, substituierten Alkylrest mit 3–18 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R₃ Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1—4 Kohlenstoffatomen

X eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit 1–6 Kohlenstoffatomen und

Y Wasserstoff, Hydroxy oder ggf. durch Alkylgruppen mit 1–6 Kohlenstoffatomen substituiertes Amino bedeuten.

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze,

sowie deren pharmakologischen Besonderheiten, dadurch gekennzeichnet, daß man

I. fuer den Fall, daB Y in der allgemeinen Formel I Wasserstoff bedeutet,

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



in der R₁, R₂ und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und B einen relativen Rest wie z. B. Halogen oder ein Sulfonat darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Diphosphat der allgemeinen Formel IV



in der R_1 , R_2 , X und R' die oben angegebene Bedeutung haben, umsetzt und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift, oder
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel V



in der R_3 und X die oben angegebene Bedeutung haben und R_4 Wasserstoff oder R_2 bedeutet, mono- oder dialkyliert,
und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift oder

II. für den Fall, daß Y in der allgemeinen Formel I gegebenenfalls durch Alkylgruppen substituiertes Amino bedeutet,
ein Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel VI



in der R_1 , R_2 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und A eine Nitril-, Iminoether- oder eine gegebenenfalls am Stickstoff durch niederes Alkyl substituierte Carboxamidogruppe darstellt,
mit einer Phosphorverbindung der allgemeinen Formel VII



in der $T =$ Halogen, OH oder OR' bedeutet, wobei R' die oben angegebene Bedeutung hat, umsetzt und gegebenenfalls anschließend verseift oder

III. für den Fall, daß Y in der allgemeinen Formel I OH bedeutet,

a) eine Carbonsäure der allgemeinen Formel VIII



in der R_1 , R_2 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Gemisch aus phosphoriger Säure oder Phosphorsäure und einem Phosphorhalogenid umgesetzt und anschließend zur freien Diphosphorsäure verseift, oder
b) ein Carbonsäurechlorid der allgemeinen Formel IX



in der R_1 , R_2 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Trialkylphosphit der allgemeinen Formel X



in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Acylphosphonat der allgemeinen Formel XI



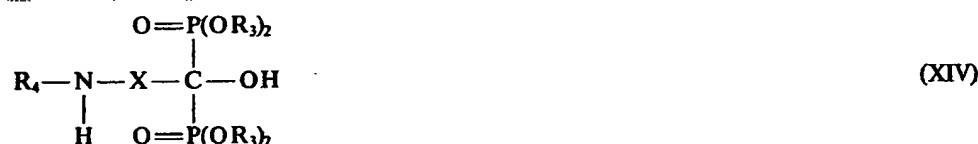
in der R_1 , R_2 , X und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben,
umsetzt, anschließend mit einem Dialkylphosphit der allgemeinen Formel XII



15 in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Diphosphonat der allgemeinen Formel XIII



25 in der R_1 , R_2 , X und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben, reagieren laßt und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift, oder c) eine Verbindung der allgemeinen Formel XIV



35 in der R_3 und X die oben angegebene Bedeutung haben und R_4 Wasserstoff oder R_2 bedeutet, mono- oder dialkyliert und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift und in pharmakologisch verträgliche Salze überführt.

- 40 3. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1 und übliche pharmakologische Träger- und Hilfsstoffe.
4. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Calciumstoffwechselstörungen.

45 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Diphosphonsäurederivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Substanzen enthalten.

50 In der DE-OS 18 13 659 sind Diphosphonsäurederivate beschrieben, von denen die 1-Hydroxy-ethan-1,1-diphosphonsäure als Mittel zur Behandlung von Morbus Paget Bedeutung erlangt hat. In der BE 8 96 453-A sowie der EP 96 931-A sind Aminoalkan-1,1-diphosphonsäuren als gute Calciumkomplexbildner beschrieben, die sich auch zur Behandlung der erhöhten Knochenresorption einsetzen lassen. Solche Substanzen werden jedoch ausgesprochen schlecht resorbiert. Es stellte sich daher die Aufgabe, Aminoalkandiphosphonate mit einer verbesserten Resorption zu finden. Es wurde nun gefunden, daß analoge Derivate dieser Verbindungen, in denen das Stickstoffatom vollständig alkyliert ist und mindestens einen langketigen Rest trägt, wesentlich besser resorbiert werden und als ebenso gute Calciumkomplexbildner zur breiteren Behandlung von Calciumstoffwechselstörungen geeignet sind. Sie lassen sich vor allem sehr gut dort einsetzen, wo der Knochenauf- und -abbau gestört ist, d. h. sie sind geeignet zur Behandlung von Erkrankungen des Skelettsystems wie z. B. Osteoporose, Morbus Paget, Morbus Bechterew u. a. Aufgrund dieser Eigenschaften finden sie aber auch Verwendung in der Therapie von Knochenmetastasen, der Urolithiasis und zur Verhinderung heterotoper Ossifikationen. Durch ihre Beeinflussung des Calciumstoffwechsels bilden sie weiterhin eine Grundlage für die Behandlung der rheumatischen Arthritis, der Osteoarthritis und der degenerativen Arthrose.

60 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind demnach Diphosphonate der allgemeinen Formel I



in der

R_1 einen geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. durch Phenyl oder Cyclohexyl substituierten Alkylrest mit 1–9 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R_2 den Cyclohexyl- oder Cyclohexylmethylrest, den Benzylrest oder einen geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. durch Phenyl oder Sauerstoff, der verestert oder verethert sein kann, substituierten Alkylrest mit 3–18 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R_3 Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkyrest mit 1–4 Kohlenstoffatomen

X eine geradkettige oder verzweigte Alkenkette mit 1–6 Kohlenstoffatomen und

Y Wasserstoff, Hydroxy oder ggf. durch Alkygruppen mit 1–6 Kohlenstoffatomen substituiertes Amino bedeuten,

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

Für den Rest R_1 kommt vorzugsweise der Methyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, Pentyl-, Nonyl- und Cyclohexylrest in Frage.

Bevorzugt für R_2 ist eine n-Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, Pentyl-, Heptyl-, Nonyl-, Decyl-, Dodecyl-, Tetradeци-, Hexadeци-, Octadeци-, Cyclohexyl- oder Benzylgruppe.

Die Ether bzw. Ester, die mit dem Sauerstoff bei den Resten R_1 und R_2 gebildet werden können, bedeuten Alkyl- bzw. Alkyl-CO-Reste mit 1–18, vorzugsweise 9–18 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist die Nonyloxy-, Tetradecyloxy-, Hexadecylcarbonyloxy- und Octadecylcarbonyloxy-Gruppe.

Der Rest R_3 bedeutet vorzugsweise Wasserstoff oder den Methyl-, Ethyl- oder Isobutylrest.

In R_1 , R_2 oder X vorkommende asymmetrische Kohlenstoffatome können die R-, S- oder R, S-Konfiguration besitzen.

Für die Gruppe X kommt bevorzugt eine Ethylen-, Propylen-, Butylen-, 1-Methylpropylen-, 2-Methylpropylen-, 1-Methylbutylen- und 2-Methylbutylengruppe in Frage.

Die Gruppe Y steht vorzugsweise für Wasserstoff, Hydroxy oder Amino, das durch Methyl-, Ethyl- oder Isopropyl substituiert sein kann.

Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt.

1. Für den Fall, daß Y in der allgemeinen Formel I Wasserstoff bedeutet, stellt man die Substanzen vorzugsweise dadurch her, daß man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



in der R_1 , R_2 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und B eine reaktive Rest wie z.B. Halogen oder ein Sulfonat darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



in der R' für Alkylreste mit 1–4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl und Isobutyl steht, zu einem Diphosphonat der allgemeinen Formel IV



in der R_1 , R_2 , X und R' die oben angegebene Bedeutung haben, umsetzt und ggf. die entstandenen

Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift, oder
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel V



in der R_3 und X die oben angegebene Bedeutung haben und R_4 Wasserstoff oder R_2 bedeutet, mono- oder dialkyliert,

und ggf. die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift oder II. für den Fall, daß Y in der allgemeinen Formel I ggf. durch Alkylgruppen substituiertes Amino bedeutet, ein Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel VI



in den R_1 , R_2 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und A eine Nitril-, Iminoether- oder eine ggf. am Stickstoff durch niederes Alkyl substituierte Carboxamidogruppe darstellt, mit einer Phosphorverbindung der allgemeinen Formel VII

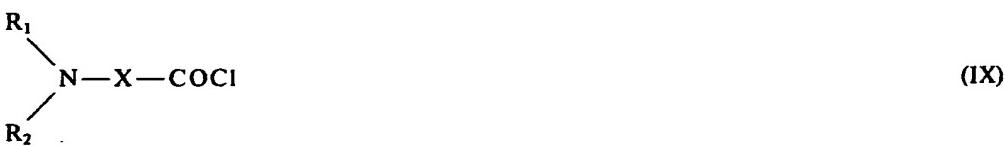


in der T = Halogen, OH oder OR' bedeutet, wobei R' die oben angegebene Bedeutung hat, umsetzt und ggf. anschließend verseift oder

III. für den Fall, daß Y in der allgemeinen Formel I OH bedeutet,
a) eine Carbonsäure der allgemeinen Formel VIII



in den R_1 , R_2 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Gemisch aus phosphoriger Säure oder Phosphorsäure und einem Phosphorhalogenid umgesetzt und anschließend zur freien Diphosphonsäure verseift, oder
b) ein Carbonsäurechlorid der allgemeinen Formel IX



in den R_1 , R_2 , und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Trialkylphosphit der allgemeinen Formel X



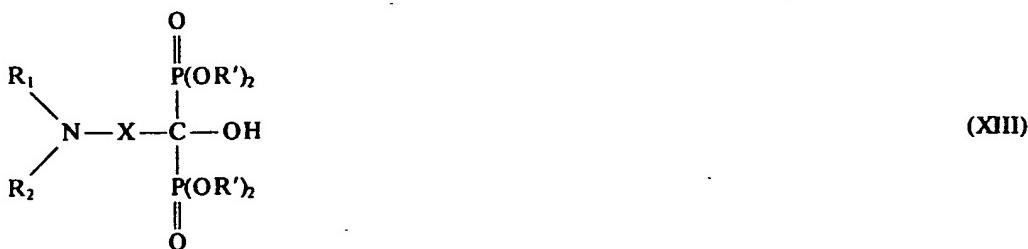
in den R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Acylphosphonat der allgemeinen Formel XI



in den R_1 , R_2 , X und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt, anschließend mit einem Dialkylphosphit der allgemeinen Formel XII



in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Diphosphonat der allgemeinen Formel XIII



in der R₁, R₂, X und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben, reagieren laßt und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift, oder c) eine Verbindung der allgemeinen Formel XIV



in der R₃ und X die oben angegebene Bedeutung haben und R₄ Wasserstoff oder R₂ bedeutet, mono- oder dialkyliert und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift und in pharmakologisch verträgliche Salze überführt.

Bei Verfahren Ia) setzt man den Methylendiphosphonsäureester der allgemeinen Formel III in Form seines Natrium- oder Kaliumsalzes ein. Hierzu wird er mit Natrium, Kalium oder dem entsprechenden Hydrid in einem inertem Lösungsmittel wie z. B. Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei einer Temperatur von 0 bis 40°C, vorzugsweise bei 25°C umgesetzt. Das Alkalosalz wird ohne Isolierung mit dem entsprechenden Halogenid bzw. Sulfonat zur Reaktion gebracht. Die Temperatur liegt hierbei bei 20–110°C.

Bei der reduktiven Alkylierung (Verfahren Ib) behandelt man ein Gemisch aus primaerem oder sekundärem Amin der allgemeinen Formel V und einer Carbonylverbindung oder deren Acetal in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, wie Palladium auf Kohle, oder Nickel, mit Wasserstoff unter Atmosphären- oder erhöhtem Druck oder man setzt als Reduktionsmittel Ameisensäure zu. Schließlich lassen sich Methylierungen eines sekundären Amins der allgemeinen Formel V besonders vorteilhaft nach dem Phasentransferverfahren mit Dialkylsulfaten durchführen.

Bei Verfahren II) setzt man die Nitrile der allgemeinen Formel VI mit phosphoriger Säure bei Temperaturen von 110–180°C um. Die Reaktion kann ohne oder in Gegenwart von aprotischen Lösungsmitteln wie z. B. Diglycoldimethylether oder Diglycoldiethylether durchgeführt werden. Man kann die Nitrile jedoch auch mit einem Phosphortrihalogenid, z. B. Phosphortribromid oder Phosphortrichlorid in einem inertem Lösungsmittel wie z. B. Dioxan oder Tetrahydrofuran gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser bei Temperaturen von 20–80°C zur Reaktion bringen. Iminoether der allgemeinen Formel VI läßt man mit Dialkylphosphiten vorzugsweise in Gegenwart aquimolarer Mengen Natrium in inertem Lösungsmittel wie Diethylether, Dioxan oder auch Benzol reagieren, wobei die Umsetzungen in der Regel bei der Rückflußtemperatur des entsprechenden Lösungsmittels stattfindet. Säureamide der allgemeinen Formel VI kann man in inertem Lösungsmittel wie z. B. halogenierten Kohlenwasserstoffen oder Ethern wie z. B. Diethylether mit einem Gemisch aus Phosphorpentahalogenid/phosphoriger Säure oder auch Oxalychlorid/Trialkylphosphit umsetzen.

Die bei Verfahren IIIa) eingesetzten Carbonsäuren der allgemeinen Formel VIII werden mit 1–2, vorzugsweise 1.5 mol phosphoriger Säure oder Phosphorsäure und 1–2, vorzugsweise 1.5 mol Phosphortrihalogenid bei Temperaturen von 80–130°C, vorzugsweise 100–110°C umgesetzt. Man kann die Reaktion auch in Gegenwart von Verdünnungsmitteln wie Halogenkohlenwasserstoffen, insbesondere Chlorbenzol, Tetrachlorethan oder auch Dioxan durchführen. Die anschließende Hydrolyse erfolgt durch Kochen mit Wasser, zweckmäßigerverweise jedoch mit halbkonzentrierter Salz- oder Bromwasserstoffsäure.

Bei Verfahren IIIb) läßt man das Säurechlorid der allgemeinen Formel IX mit dem Trialkylphosphit der allgemeinen Formel X bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, vorzugsweise bei 20–40°C zur Reaktion kommen. Man kann ohne Lösungsmittel oder auch in Gegenwart von inertem Lösungsmittel wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder auch halogenierten Kohlenwasserstoffen, wie z. B. Methylenechlorid arbeiten. Das als Zwischenprodukt entstehende Acylphosphonat der allgemeinen Formel XI kann isoliert oder direkt weiter umgesetzt werden. Die anschließende Reaktion führt man in Gegenwart einer schwachen Base, vorzugsweise einem sec. Amin wie z. B. Dibutylamin bei einer Temperatur von 0–60°C, vorzugsweise bei 10–30°C durch.

Bei Verfahren IIIc) gilt die unter Ib gegebene Beschreibung analog.

Die bei Verfahren I und III gegebenenfalls anfallenden Tetraalkylester können zu Diestern oder den freien Tetrasäuren verseift werden. Die Verseifung zu Diestern geschieht in der Regel dadurch, daß man den Tetraalkylester mit einem Alkalihalogenid, vorzugsweise Natriumjodid in einem geeigneten Lösungsmittel wie z. B. Aceton bei Zimmertemperatur behandelt.

Hierbei entsteht das symmetrische Diester/Dinatriumsalz, das gegebenenfalls durch einen sauren Ionenaus-

tauscher in die Diester/Disaeure umgewandelt werden kann. Die Verseifung zu freien Diphosphonsaeure geschieht in der Regel durch Kochen mit Salz- oder Bromwasserstoffsaeure. Man kann jedoch auch eine Spaltung mit Trimethylsilylhalogenid, vorzugsweise dem Bromid oder Jodid vornehmen. Die freien Diphosphonsaeuren koennen umgekehrt durch Kochen mit Orthoameisensaeurealkylestern wieder in die Tetraalkylester ueberfuehrt werden. Die freien Diphosphonsaeuren der allgemeinen Formel I koennen als freie Saeuren oder in Form ihrer Mono- oder Dialkalosalze isoliert werden. Die Alkalosalze lassen sich in der Regel durch Umfaellen aus Wasser/Methanol oder Wasser/Aceton gut reinigen.

Als pharmakologisch vertraegliche Salze werden vor allem Alkali- oder Ammoniumsalze verwendet, die man in ueblicher Weise z. B. durch Neutralisieren der Verbindungen mit anorganischen oder organischen Basen wie z. B. Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Natronlauge, Kalilauge, waessrigem Ammoniak oder Aminen wie z. B. Trimethyl- oder Triethylamin herstellt.

Die erfundungsgemaessen neuen Substanzen der Formel I und ihre Salze koennen in fluessiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Hierbei kommen alle ueblichen Applikationsformen in Frage, beispielsweise Tabletten, Kapseln, Dragees, Sirupe, Loesungen, Suspensionen etc. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionsloesungen ueblichen Zusaetze wie Stabilisierungsmittel, Loesungsvermittler und Puffer enthaelt. Derartige Zusaetze sind z. B. Tartrat- und Citrat-Puffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsaeure und deren nichttoxische Salze), hochmolekulare Polymere (wie fluessiges Polyethylenoxid) zur Viskositatsregelung. Fluessige Traegerstoffe fuer Injektionsloesungen muessen steril sein und werden vorzugsweise in Ampullen abgefuellt. Feste Traegerstoffe sind z. B. Staerke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsaeuren, hohermolekulare Fettsaeuren (wie Stearinsaeure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole); fuer orale Applikation geeignete Zubereitungen koennen gewuenschtenfalls Geschmacks- und Suebstoffe enthalten.

Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter und/oder individuellem Zustand abhaengen. Die taeglich zu verabreichenden Dosen liegen bei etwa 1 – 1000 mg/Mensch, vorzugsweise bei 10 – 200 mg/Mensch und koennen auf einmal oder mehrere Male verteilt eingenommen werden.

Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfahrung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen und den durch Kombination aller in den Anspruechen genannten Bedeutungen ableitbaren Verbindungen die folgenden Diphosphonate sowie deren Methyl- oder Ethylester:

- 30 1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-propylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure
- 1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-pentylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-Dodecyl-N-methylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-Hexadecyl-N-methylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 1-Hydroxy-3-(N-isobutyl-N-methylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-Nonyl-N-pentylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N,N-Dinonylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 1-Amino-3-(N-methyl-N-nonylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure
- 1-Dimethylamino-3-(N-methyl-N-nonylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-Methyl-N-nonyl)propan-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-Isopropyl-N-methylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-2-Butyl-N-methylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-Methyl-N-octadecylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-Methyl-N-tetradecylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-Decyl-N-methylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-Heptyl-N-methylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 1-Hydroxy-4-methyl-4-(N-nonyl-N-methylamino)butan-1,1-diphosphonsaeure
- 4-(N-Dodecal-N-methylamino)butan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-Dodecyl-N-isopropylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 1-Hydroxy-5-methyl-5-(N-nonyl-N-methylamino)pentan-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-2,3-Di-nonyloxy-propyl-N-methylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-2,3-Di-tetradecyloxy-propyl-N-methylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-2,3-Di-hexadecylcarbonyloxy-propyl-N-methylamino)-propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-2,3-Di-octadecylcarbonyloxy-propyl-N-methylamino)-propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 4-(N-2,3-Di-octadecylcarbonyloxy-propyl-N-methylamino)-butan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 55 1-Hydroxy-3-(N-benzyl-N-methylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure
- 1-Hydroxy-3-(N-cyclohexylmethyl-N-propylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure
- 1-Hydroxy-3-(N-benzyl-N-propylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure

Die nachfolgenden Beispiele zeigen einige der Verfahrensvarianten, die zur Synthese der erfundungsgemaessen Verbindungen verwendet werden koennen. Sie sollen jedoch keine Einschraenkung des Erfindungsgegenstandes darstellen. Die Struktur dieser Verbindungen ist durch H- und P-NMR-Spektroskopie gesichert, die Reinheit mittels P-NMR-Spektroskopie, Duennschichtelektrophorese (Cellulose, Oxalat-Puffer von pH = 4.0) und mittels C,H,N,P,Na-Analyse bestimmt. Zur Charakterisierung der einzelnen Substanzen werden die M_{rel} Werte (= relative Mobilitaet) bezogen auf Pyrophosphat ($M_{rel} = 1.0$) angegeben.

Beispiel 1

1-Hydroxy-3-(N,N-Di-pentylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure

13.3 g 3-N,N-Di-pentylamino-propionsaeure werden mit 7.1 g phosphoriger Saeure und 14.8 ml Phosphortrichlorid in 67 ml Chlorbenzol 20 Stunden bei 100°C gehalten. Dann dekantiert man vom Loesungsmittel ab und riehrt den Rueckstand mit 180 ml 6 N Salzsaeure 8 Stunden unter Rueckfluß. Man filtriert von etwas Unloeslichem ab, konzentriert das Filtrat und gibt es auf eine Amberlite-Saeule IR 120, H \pm Form. Die Elution mit Wasser wird elektrophoretisch verfolgt. Die gewuenschten Fraktionen werden vereinigt, eingeengt, mit Aceton ausgeruehrt und die erhaltenen Kristalle isoliert.

Man erhaelt so 12.9 g Rohprodukt. Nach zweimaligen Umkristallisieren aus Wasser erhaelt man 4.7 g = 22% analysenreines Produkt als Halbhydrat. Fp. 114°C Sintern, 189—191°C Zers. (M_{ref} : 0.24).

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

Dipentylamin wird in Toluol mit Acrylsaeuremethylester im Molverhaeltnis 1 : 3 umgesetzt. Man erhaelt 28% des oeligen Dipentyl-aminopropionesters, der mit 1 N Natronlauge verseift wird und 56% der gewuenschten Saeure liefert, Fp. 47—49°C.

Beispiel 2

1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-nonylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhaelt man aus der 3-N-Methyl-N-nonylamino-propionsaeure das entsprechende Diphosphonat mit 10% Ausbeute, Fp. 159°C Sintern, 178—184°C. (M_{ref} : 0.22).

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

Nonylamin wird mit Benzaldehyd in 96% Ausbeute zur oeligen Schiffschen Base umgesetzt. Die Hydrierung mit Palladium-Kohle-Katalysator gibt mit 94% Ausbeute N-Benzyl-N-nonylamin, als Oel. Daraus erhaelt man mit Formalin und Ameisensaeure 98% des oeligen N-Benzyl-N-methyl-N-nonylamins. Die hydrogenolytische Abspaltung des Benzylrestes mit Palladium-Kohle-Katalysator liefert quantitativ das sek. Amin als Oel, das, wie in Beispiel 1 beschrieben, mit Methylacrylat umgesetzt und verseift wird. Ausbeute an Ester 81% Oel, an Saeure 95% pastoese Substanz.

Beispiel 3

3-(N-Cyclohexyl-N-methylamino)-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsaeure

15 g 3-N-Cyclohexyl-N-methylamino-propionsaeure, hergestellt aus N-Cyclohexyl-N-methylamin (Handelspraeparat) und Methylacrylat in Toluol (76% Ausbeute Ester, Fp. 131—134°C; 92% Ausbeute Saeure, Fp. 101—105°C) werden mit 13.3 g phosphoriger Saeure auf 80°C erhitzt. Die Schmelze wird mit 14.1 ml Phosphortrichlorid versetzt und bei gleicher Temperatur 16 Stunden gehalten.

Dann gibt man 240 ml Wasser dazu und riehrt einen Tag lang bei 100°C. Man filtriert, konzentriert im Vakuum und giest das Oel in 1 L Aceton, wobei Kristallisation einsetzt. Man loest in Wasser und reinigt durch Ionenaustauscherchromatografie, wie in Beispiel 1 beschrieben. Ausbeute: 4.5 g = 16.9% Monohydrat. Fp. 142°C Sintern, 182°C Zers. (M_{ref} : 0.3)

Beispiel 4

1 g 3-N-Cyclohexylamino-propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure werden in 30 ml Methylenchlorid suspendiert, 2.5 ml konz. Natronlauge zugegeben und unter Kuehlung mit 1 g Tetrabutylammoniumhydrogensulfat und 0.3 ml Dimethylsulfat versetzt. Man riehrt mehrere Stunden bei Raumtemperatur kraeftig durch. Nach ueblicher Aufarbeitung laeft sich die Identitaet des erhaltenen Produkts mit dem nach Beispiel 3 hergestellten nach Silylierung massenspektrometrisch nachweisen.

Die eingesetzte Diphosphonsaeure wird wie folgt erhalten:

Cyclohexylamin wird in Pyridin mit Acrylsaeure umgesetzt. Ausbeute an 3-N-Cyclohexylamino-propionsaeure 70%, Fp. 170—171°C. Die Umsetzung mit phosphoriger Saeure und Phosphortrichlorid liefert 31% der Diphosphonsaeure vom Fp. 164°C Zers.

Beispiel 5

3-(N-Cyclohexylmethyl-N-methylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure

3-(N-Cyclohexylmethyl-N-methylamino)propionsaeure (hergestellt aus N-Benzyl-N-methylamin durch Hydrierung mit Platinkatalysator, 70% Ausbeute, Kp. 60°/16, Umsetzung mit Methylacrylat in Toluol, 37% Ausbeute an 3-(N-Cyclohexylmethyl-N-methylamino)propionsaeuremethylester, Verseifung mit 1 N Natronlauge zur Saeure, Fp. 98—102°C, 63% Ausbeute). Die Umsetzung mit phosphoriger Saeure/Phosphortrichlorid analog Beispiel 3 liefert 34% der Diphosphorsaeure, Fp. 180—194°C Zers. (M_{ref} : 0.31).

36 23 397

Beispiel 6

1-Hydroxy-3-(N-nonyl-N-propylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure

In analoger Weise wie in Beispiel 3 beschrieben, erhaelt man aus der 3-N-Nonyl-N-propylamino-propionsaeure die entsprechende Diphosphonsaeure vom Fp. 100–105°C mit 50% Ausbeute (M_{ref} : 0.23).

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

2 mol Nonylamin werden mit 1 mol Propionylchlorid quantitativ zum Saeureamid umgesetzt, das mit Lithium-aluminiumhydrid zum sekundaeren Amin mit 71% Ausbeute reduziert wird (Kp. 113–117°C/16). 1 mol N-Nonyl-N-Propylamin werden mit 3 mol Methylacrylat in Toluol umgesetzt und ergeben 81% eines Oels, das mit 1 N Natronlauge verseift wird und 14% der gewünschten Saeure vom Fp. 45–47° liefert.

Beispiel 7

500 mg der nach Beispiel 1 hergestellten Diphosphonsaeure werden in 5 ml Wasser suspendiert, mit 2.68 ml 1 N Natronlauge gelöst, etwas konzentriert und durch Eingießen in Aceton zur Kristallisation gebracht. Man erhaelt so 440 mg = 78% des Dinatriumsalzes in Form des Monohydrats der 1-Hydroxy-3-(N,N-dipentyl-amino)propan-1,1-diphosphonsaeure. Der Fp. liegt ueber 300°C.

Beispiel 8

1-Hydroxy-3-(N-nonyl-N-pentylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure

2 mol Nonylamin werden mit 1 mol Valeroylchlorid in Ether umgesetzt, die Suspension abgesaugt, das Filtrat eingeengt und so quantitativ das N-Nonyl-valeriansaeureamid vom Fp. 29–31°C erhalten. Die Reduktion mit 1.65 mol Lithiumaluminiumhydrid in Ether gibt 78% eines farblosen Oels (Kp. 142–146°C/16 Torr). Die Addition dieses N-Nonyl-N-pentylamins an Methylacrylat (96% Ausbeute, Oel) und nachfolgende Verseifung mit 1 N Natronlauge liefert 64% einer pastoesen Substanz:

3-(N-Nonyl-N-pentylamino)propionsaeure, die analog Beispiel 3 zur Diphosphonsaeure umgesetzt wird. Ausbeute 87%, Fp. 168–176°C (M_{ref} : 0.14).

Beispiel 9

In analoger Weise in Beispiel 2 beschrieben werden hergestellt:

40

45

50

55

60

65

	Ausbeute	Fp.	
A. Zwischenprodukte:			
N-Benzyliden-pentylamin	94%	Oel	5
N-Benzyl-N-pentylamin	74%	Paste	
N-Benzyl-N-methyl-N-pentylamin	95%	Oel	
N-Methyl-N-pentylamin	49%	Oel	
3-(N-Methyl-N-pentylamino)acrylsäure-methylester	93%	Oel	
3-(N-Methyl-N-pentylamino)acrylsäure	34%	Zerfließliche Kristalle	10
Endprodukt:			
I-Hydroxy-3-(N-methyl-N-pentylamino)- propan-1,1-diphosphonsäure	$M_{ref} =$ 0,44	12% 84°C Zers.	15
B. Zwischenprodukte:			
N-Benzyliden-isobutylamin	96%	Oel	20
N-Benzyl-N-isobutylamin	71%	Oel	
N-Benzyl-N-isobutyl-N-methylamin	93%	Oel	
N-Isobutyl-N-methylamin	96%	Oel	
3-(N-Isobutyl-N-methylamino)acrylsäure-methyl-ester	90%	Oel	
3-(N-Isobutyl-N-methylamino)acrylsäure	57%	Oel	25
Endprodukt:			
I-Hydroxy-3-(N-isobutyl-N-methylamino)- propan-1,1-diphosphonsäure	$M_{ref} =$ 0,40	39% 140°C Zers. Monohydrat	30
C. Zwischenprodukte:			
N-Benzyliden-hexadecylamin	85%	Oel	35
N-Benzyl-N-hexadecylamin	76%	Wachs	
N-Benzyl-N-hexadecyl-N-methylamin	93%	Oel	
N-Hexadecyl-N-methylamin	98%	Wachs	
3-(N-Hexadecyl-N-methylamino)acrylsäuremethylester	100%	Wachs	40
3-(N-Hexadecyl-N-methylamino)acrylsäure	37%	58–60°C	
Endprodukt:			
3-(N-Hexadecyl-N-methylamino)propan- 1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure	$M_{ref} =$ 0,1	72% 198°/254°C Zers.	45

Die oeligen Zwischenprodukte werden ohne Destillation direkt weiter umgesetzt. Die Reinigung der Endprodukte erfolgt durch Ionenaustauscherchromatografie.

50

Beispiel 10

3-N,N-Dinonylaminopropan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure

55

In analoger Weise wie in Beispiel 3 beschrieben, erhält man aus der 3-N,N-Dinonylaminopropionsäure die entsprechende Diphosphonsäure als Halbhydrat mit 49% Ausbeute vom Fp. 83°C Sintern, 161–171°C Schmelzen unter Gasentwicklung (M_{ref} : 0,16).

Die Reaktionsfolge zur Herstellung des Ausgangsmaterials ist analog der in Beispiel 6 beschriebenen:

60

Pelargonsäure-N-nonylamid, Ausbeute 100%, Fp. 52–55°C;

N,N-Dinonylamin, Ausbeute 79%, Fp. 37–39°C;

3-N,N-Dinonylaminopropionsäuremethylester, Ausbeute 71%, Oel;

3-N,N-Dinonylaminopropionsäure, Ausbeute 18%, zerfließliche Kristalle.

65

36 23 397

Beispiel 11

1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-propylamino)propan-1,1-diphosphonsäure

- 5 Analog Beispiel 3 erhält man aus der 3-(N-Methyl-N-propylamino)-propionsäure mit 35% Ausbeute die entsprechende Diphosphonsäure $\times 1.5 \text{ H}_2\text{O}$, Fp. 108°C Zers. (M_{ref} : 0,4).
Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:
10 N-Methyl-N-propylamin (JACS 794 720/1957) wird analog Beispiel 1 mit Methylacrylat umgesetzt und der mit 84% Ausbeute erhaltene Ester ohne Destillation mit 1 N Natronlauge verseift. Man erhält so mit 92% Ausbeute die oleige Säure, die ohne weitere Reinigung eingesetzt wird.

Beispiel 12

1-Hydroxy-4-(N,N-di-3-methylbutyl-amino)butan-1,1-Diphosphonsäure

- 15 4 g 4-Amino-1-hydroxybutan-1,1-diphosphonsäure werden in 64 ml 1 N Natronlauge gelöst, mit 3,8 ml Isovaleraldehyd versetzt und nach Zugabe von 2,5 g Palladiumkohle 10% bei 5 Bar hydriert. Der Verlauf wird elektrophoretisch verfolgt, bis das Ausgangsmaterial verschwunden ist. Man filtriert, engt nach Ansäuern mit Amberlite iR120-H⁺-Form ein bis zur Kristallisation und isoliert so 1,3 g Kristalle = 20% vom Fp. 225–227°C Zers. (M_{ref} : 0,39). In der Mutterlauge verbliebene, intermediär gebildete 1-Hydroxy-4-(N-3-methylbutylamino)butan-1,1-diphosphonsäure kann erneut zur reduktiven Alkylierung eingesetzt werden.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.